

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Januar 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/004016 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/365**,
31/416, 31/4155, 31/443, 31/4709, 31/473, 31/497,
31/498, 31/506, 31/517, A61P 3/10, 25/16, 25/28, 31/10,
35/00

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstr. 6,
52078 Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/07382

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. Juli 2002 (03.07.2002)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MAUL, Corinna**
[DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE).
SUNDERMANN, Bernd [DE/DE]; Oppenhoffallee
83-85, 52066 Aachen (DE). **PRZEWOSNY, Michael**
[DE/DE]; Suermondtplatz 3, 52062 Aachen (DE). **HEN-**
NIES, Hagen-Heinrich [DE/DE]; Eicherscheid 56, 52152
Simmerath (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(74) Anwälte: **KUTZENBERGER, Helga** usw.; Kutzenberger
& Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

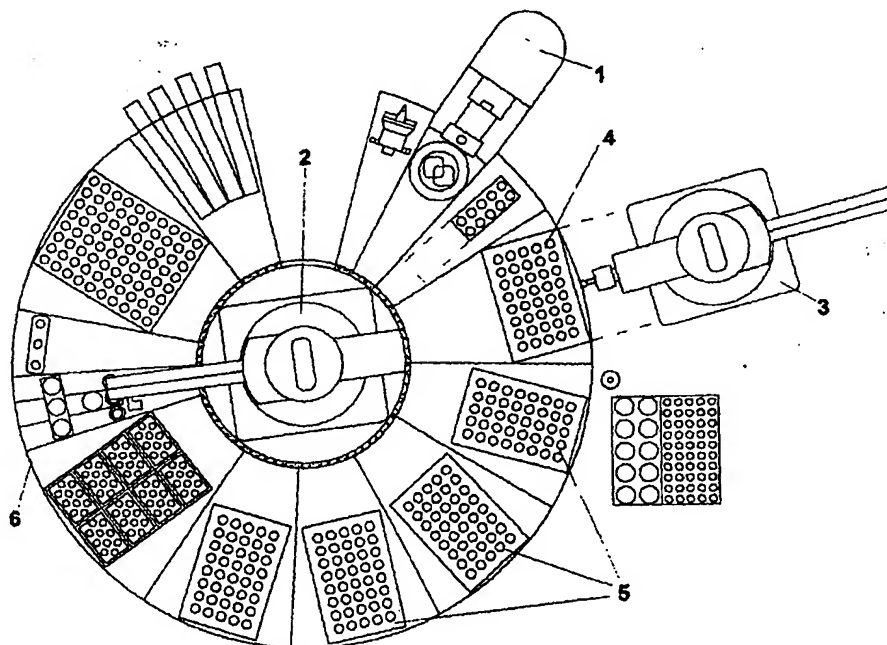
(30) Angaben zur Priorität:
101 32 726.9 5. Juli 2001 (05.07.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF SUBSTITUTED GAMMA-LACTONE COMPOUNDS AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN GAMMA-LACTONVERBINDUNGEN ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to the use of substituted gamma-lactone compounds in the production of medicines for treating migraines, septic shock, neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis, Parkinsons, Alzheimers or Huntingtons disease, inflammations and related pain, cerebral ischaemia, diabetes, meningitis, arteriosclerosis, cancer, mycosis, or for healing wounds.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 03/004016 A1



CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten γ -Lactonverbindungen zu Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativer Krankheiten, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzkrankungen oder zur Wundheilung.

VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN GAMMA-LACTONVERBINDUNGEN ALS ARZNEIMITTEL

- Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten γ -Lactonverbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von
- 5 Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Krankheiten, wie multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundheilung.
- 10 Stickstoffmonoxid (NO) reguliert zahlreiche physiologische Prozesse, unter anderem die Neurotransmission, die Relaxation und Proliferation von glatter Muskulatur, die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten sowie die Gewebeverletzung und Entzündung. Aufgrund der Vielzahl von
- 15 Signalfunktionen wird Stickstoffmonoxid mit einer Reihe von Krankheiten in Verbindung gebracht, beispielsweise in L. J. Ignarro, Angew. Chem. (1999), 111, Seiten 2002-2013 und in F. Murad, Angew. Chem. Int. Ed. (1999), 111, Seiten 1976-1989. Eine wichtige Rolle bei der therapeutischen Beeinflussung dieser Krankheiten spielt dabei das für die physiologische Bildung von
- 20 Stickstoffmonoxid verantwortliche Enzym, die Stickstoffmonoxid-Synthase (NO-Synthase). Bislang wurden drei verschiedene Isoformen der NO-Synthase identifiziert, nämlich die beiden konstitutiven Formen nNO-Synthase und eNO-Synthase sowie die induzierbare Form iNO-Synthase (A. J. Hobbs, A. Higgs, S. Moncada, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220; I. C.
- 25 Green, P.-E. Chabrier, DDT (1999), 4, Seiten 47-49; P.-E. Chabrier et al., Cell. Mol. Life Sci. (1999), 55, Seiten 1029-1035).

- Die Hemmung der NO-Synthase eröffnet neue Therapieansätze für verschiedene Krankheiten, die mit Stickstoffmonoxid in Zusammenhang stehen (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220; I. C. Green, P.-E. Chabrier, DDT (1999), 4, Seiten 47-49; P.-E. Chabrier et al.,
- 5 Cell. Mol. Life Sci. (1999), 55, Seiten 1029-1035), wie beispielsweise Migräne (L. L. Thomsen, J. Olesen, Clinical Neuroscience (1998), 5, Seiten 28-33; L. H. Lassen et al., The Lancet (1997), 349, 401-402), septischer Schock, neurodegenerative Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen,
- 10 Entzündungsschmerz, cerebrale Ischämie, Diabetes, Meningitis und Arteriosklerose.

- Darüber hinaus kann die Inhibierung der NO-Synthase einen Effekt auf die Wundheilung, auf Tumore und auf die Angiogenese haben sowie eine
- 15 unspezifische Immunität gegen Mikroorganismen bewirken (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220).

- Bislang bekannte Wirkstoffe, die die NO-Synthase hemmen, sind neben L-NMMA und L-NAME – d.h. Analoga des L-Arginins, aus dem in-vivo unter
- 20 Beteiligung von NO-Synthase Stickstoffmonoxid und Citrullin gebildet werden – u.a. S-Methyl-L-citrullin, Aminoguanidin, S-Methylisoharnstoff, 7-Nitroindazol und 2-Mercaptoethylguanidin (A. J. Hobbs et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. (1999), 39, Seiten 191-220).

- 25 Darüber hinaus besteht ein Bedarf nach weiteren entsprechenden Wirkstoffen.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, die als Inhibitor auf die Stickstoffmonoxid-Synthase wirken. Insbesondere sollen sich die Arzneimittel, die solche Wirkstoffe enthalten, zur Behandlung von Migräne, septischem Schock,

- 5 neurodegenerativer Krankheiten, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundheilung eignen.

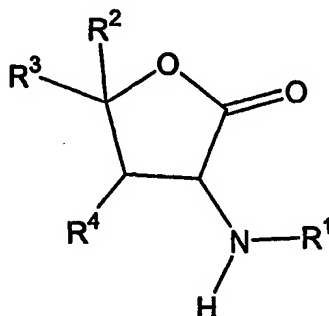
10

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß substituierte γ -Lactonverbindungen der nachstehenden allgemeinen Formel I als Inhibitoren auf die Stickstoffmonoxid-Synthase wirken und sich insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, septischem

- 15 Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, wie Multipler Sklerose, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzerkrankungen oder zur Wundheilung eignen.

20

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der allgemeinen Formel I,



5

I,

worin

R^1 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten 2-Pyridyl-, 2-Pyrimidyl-, 2-Pyrazolyl-, 2-Chinolinyl- oder 2-Pyrazinyl-Rest steht, der auch mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sein kann, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten 2-Pyridyl-Rest steht, der auch mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sein kann, besonders bevorzugt für einen wenigstens in 4-Stellung substituierten 2-Pyridyl-Rest steht,

R^2 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C_{1-10} -Rest oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C_{2-10} -Rest, vorzugsweise für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, verzweigten oder unverzweigten C_{1-6} -Alkyl-Rest, steht,

R^3 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht,

R^4 für H steht,

5 oder

R^3 und R^4 zusammen für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder wenigstens einfach ungesättigten aliphatischen C_{3-7} -Rest stehen, mit der Maßgabe, daß der Rest R^2 in diesem Fall für einen
10 gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, für einen einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C_{1-10} -Rest oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C_{2-10} -Rest steht,

15

in Form ihrer Racemate, Diastereomeren oder Enantiomeren als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne, septischem Schock, neurodegenerativen Erkrankungen, vorzugsweise Multipler Sklerose, Morbus
20 Parkinson, Morbus Alzheimer oder Morbus Huntington, Entzündungen, Entzündungsschmerz, cerebraler Ischämie, Diabetes, Meningitis, Arteriosklerose, Krebserkrankungen, Pilzkrankungen oder zur Wundheilung.

Bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer substituierten γ -
25 Lactonverbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, worin R^3 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest und R^4 für H steht und die übrigen Reste R^1 und R^2 die Bedeutung gemäß der oben angegebenen allgemeinen Formel I haben.

Die aliphatischen Reste können einfach oder mehrfach substituiert sein. Sofern die aliphatischen Reste mehr als einen Substituenten aufweisen, können diese gleich oder verschieden sein und sowohl an dem selben wie auch an verschiedenen Atomen des aliphatischen Restes gebunden sein.

- 5 Bevorzugt ist der aliphatische Rest ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus gegebenenfalls wenigstens einfach substituiertem Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, Octenyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Hexinyl, Heptinyl und Octinyl. Die
- 10 Substituenten sind vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, NH₂, SH und OH.

- Unter einem Aryl-Rest werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche aromatischen Kohlenwasserstoffreste verstanden, die mit einem
- 15 gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sind.

Bevorzugt ist als Aryl-Rest ein gegebenenfalls wenigstens einfach substituierter Phenyl-, Naphthyl- oder Anthracenyl-Rest, besonders bevorzugt ein gegebenenfalls einfach substituierter Phenyl-Rest.

- 20 Sofern der Aryl-Rest mehr als einen Substituenten aufweist, können diese gleich oder verschieden sein. Vorzugsweise sind die Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN, NO₂, OR⁵, SR⁵, NR⁶R⁷ und unsubstituiertem oder wenigstens einfach mit F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, CF₃, CN oder NO₂ substituiertem C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, C₂₋
- 25 8-Alkenyl, C₂₋₈-Alkinyl, Phenyl, Phenoxy und Benzyloxy, wobei

R⁵ für H, einen C₁₋₁₀-Alkyl-Rest, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen unsubstituierten, über eine C₁₋₃-Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest steht und

R^6 und R^7 , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-Rest, einen unsubstituierten Aryl- oder Heteroaryl-Rest oder für einen unsubstituierten, über eine C_{1-3} -Alkylen-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest stehen.

- 5 Sofern der Rest R^1 für einen einfach oder mehrfach substituierten, ggf. mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensierten 2-Pyridyl-, 2-Pyrimidyl-, 2-Pyrazolyl-, 2-Chinolinyl- oder 2-Pyrazinyl-Rest steht, können die Substituenten gleich oder verschieden sein und bevorzugt ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, CF_3 , CN, NO_2 , OR^5 , SR^5 , NR^6R^7 und unsubstituiertem oder wenigstens einfach mit F, Cl, Br, I, NH_2 , SH, OH, CF_3 , CN oder NO_2 substituiertem C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{2-8} -Alkenyl, C_{2-8} -Alkynyl, Phenyl, Phenoxy und Benzyloxy, wobei die Reste R^5 , R^6 und R^7 die oben angegebene Bedeutung haben.

15

- Unter einem Heteroaryl-Rest werden im Sinne der vorliegenden Erfindung auch solche heteroaromatischen Kohlenwasserstoffreste verstanden, die mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sind. Vorzugsweise enthält der Heteroaryl-Rest ein Heteroatom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff. Bevorzugt ist der Heteroaryl-Rest ein unsubstituierter Thiophenyl-, Furanyl-, Pyrrolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Phthalazinyl- oder Chinazolinyl-Rest.

- 25 Besonders bevorzugt ist die Verwendung wenigstens einer der nachfolgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I:

5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-(8-hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5 5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

10 5-(4-Cyclohexyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15

5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

20

5-(4-Cyclohexyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

25 5-Methyl-3-(chinolin-2-ylamino)-5-m-tolyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-p-tolyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-m-tolyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-ethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5 4-[4-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril,

3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-tert-butyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

10

5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

15 5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on,

20 5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(3-Benzyloxy-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on,

25 3-(3-Benzyloxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-tert-butyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on,

5-(4-tert-Butyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-yl-amino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on

- 5 5-Methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on,

5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

10

4-[4-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril,

- 15 4-[4-(5-Brom-pyrimidin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril,

5-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

- 20 3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-Benzofuran-2-yl-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

25

5-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5-Benzofuran-2-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

- 3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino)-1H-pyrazol-4-carbonitril,
- 5 3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester,
- 5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 10 3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-2-yl-dihydro-furan-2-on,
- 15 on,
- 5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 20 5-Methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on,
- 5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(5-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 25 5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(6-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

- 3-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on,
- 5 3-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-Isopropyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-Isopropyl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-Methyl-5-naphthalin-2-yl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 10 5-Isopropyl-5-phenyl-3-(pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 3-[5-(4-Iod-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester,
- 15 5-(4-Brom-phenyl)-3-(5-brom-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,
- 20 5-Methyl-5-naphthalin-1-yl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-
- 25 furan-2-on,
- 5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,

3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-
5 furan-2-on,

3-(3-Benzyl-oxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

10 3-(3-Benzyl-oxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-brom-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15 5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(3-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

20 5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

2-[5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-4-propyl-pyrimidin-5-carbonsäureethylester,

25 3-(4-Brom-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

- 3-(4-Brom-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-1H-pyrazol-4-carbonitril,
- 5
- 3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-4-carbonitril,
- 10
- 5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 15
- 3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 20
- 3-(3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,4-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25
- 3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

10 5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrazin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

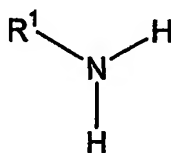
5-Methylsulfanyl-3-(2-oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-1H-pyrazol-4-carbonitril

15 oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes, vorzugsweise des entsprechenden Hydrochlorids.

Vorzugsweise kann die Herstellung der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden substituierten γ -Lactonverbindungen der oben angegebenen
20 allgemeinen Formel I wie nachstehend beschrieben erfolgen:

Bevorzugt wird zur Herstellung der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I, worin die Reste R^1 bis R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, wenigstens eine Aminkomponente der allgemeinen Formel II

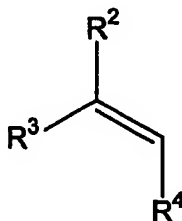
5



II,

worin der Rest R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, mit Glyoxalsäure, vorzugsweise in Form des Monohydrats oder einer wäßrigen Lösung, und wenigstens einer Alkenkomponente der allgemeinen Formel III

10



III,

worin die Reste R^2 bis R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, in Gegenwart zumindest einer organischen und/oder anorganischen Säure, vorzugsweise Trifluoressigsäure in einem organischen Lösungsmittel zu wenigstens einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I umgesetzt und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert.

20

- Die Mengen der jeweils einzusetzenden Reaktionskomponenten sowie der anorganischen und/oder organischen Säure, die Temperatur während der Umsetzung und die Dauer der Umsetzung können variieren. Die für die jeweilige Umsetzung geeignete Menge der einzusetzenden Komponenten, die
- 5 geeignete Temperatur sowie die geeignete Dauer der Umsetzung können vom Fachman durch einfach Vorversuche ermittelt werden. Vorzugsweise beträgt die Temperatur während der Umsetzung 0 bis 100 °C, besonders bevorzugt 15 bis 40 °C. Die Dauer der Umsetzung beträgt vorzugsweise 0,25 bis 12 Stunden.
- 10 Als geeignetes Lösungsmittel wird bevorzugt Acetonitril oder ein Gemisch enthaltend Acetonitril eingesetzt.

- Vorzugsweise erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden substituierten γ -Lactonverbindungen auf einer automatischen
- 15 Anlage der Firma Zymark gemäß **Figur 1** und **Figur 2** wie untenstehend beschrieben.

- Anstelle der vorstehend beschriebenen Umsetzung der Reaktionskomponenten der allgemeinen Formeln II und III und der Glyoxalsäure kann auch eine
- 20 Umsetzung dieser Komponenten ggf. in Gegenwart einer anorganischen und/oder organischen Säure unter Mikrowellenbestrahlung oder unter Einwirkung von Ultraschall erfolgen.

- Ebenfalls bevorzugt wird daher zur Herstellung der erfindungsgemäß zum
- 25 Einsatz kommenden γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I, worin die Reste R^1 bis R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, wenigstens eine Aminkomponente der vorstehend angegebenen allgemeinen Formel II, worin R^1 die oben angegebene Bedeutung hat, mit Glyoxalsäure, vorzugsweise in Form des Monohydrats oder einer wäßrigen Lösung, und wenigstens einer

- Alkenkomponente der oben angegebenen allgemeinen Formel III, worin R^2 bis R^4 die oben angegebene Bedeutung haben, in einem organischen Lösungsmittel, ggf. in Gegenwart zumindest einer anorganischen und/oder organischen Säure unter Mikrowellenbestrahlung oder unter Einwirkung von
- 5 Ultraschall, vorzugsweise unter Mikrowellenbestrahlung, zu wenigstens einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I umgesetzt und diese gegebenenfalls nach üblichen Methoden gereinigt und/oder gegebenenfalls nach üblichen Methoden isoliert.
- 10 Die Mengen der eingesetzten Reaktionskomponenten, die geeignete Temperatur während der Umsetzung und die geeignete Dauer der Umsetzung können variieren. Die für die jeweilige Umsetzung optimale Menge der einzusetzenden Komponenten, die optimale Temperatur sowie die optimale Dauer der Umsetzung können vom Fachman durch einfach Vorversuche
- 15 ermittelt werden. Sofern die Umsetzung unter Mikrowellenbestrahlung erfolgt, beträgt die Temperatur 40 bis 70 °C, besonders bevorzugt 45 bis 60 °C. Die Dauer der Umsetzung beträgt vorzugsweise 0,1 bis 60 Minuten für die Mikrowellenbestrahlung.
- 20 Als geeignetes Lösungsmittel wird bevorzugt Acetonitril oder ein Gemisch enthaltend Acetonitril eingesetzt.
- Die jeweiligen Reaktionskomponenten der allgemeinen Formel II und III sowie die Glyoxalsäure können käuflich am Markt erworben oder nach üblichen, dem
- 25 Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

- Die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden substituierten γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I können nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren als freie Base oder als Salz isoliert werden. Die freie Base der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I kann nach üblichen,
- 5 dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure,
- 10 Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das entsprechende, physiologisch verträgliche Salz übergeführt werden.

- Die freie Base der jeweiligen erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I kann auch mit der freien Säure oder einem Salz eines Zuckerersatzstoffes, wie z.B. Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, in das
- 15 entsprechende physiologisch verträgliche Salz übergeführt werden.

- Die Überführung der freien Base der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I in das entsprechende Hydrochlorid kann bevorzugt auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-
- 20 2-on (Methylethylketon), gelösten Verbindung der allgemeinen Formel I als freie Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl) erhalten werden.

- Sofern die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden substituierten γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I nach dem oben beschriebenen
- 25 Herstellungsverfahren in Form ihrer Racemate oder anderer Mischungen ihrer verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese, sofern erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren getrennt und ggf. isoliert werden. Beispielhaft seien chromatographische Trennverfahren, insbesondere

Flüssigkeitschromatographie-Verfahren unter Normaldruck oder unter erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation genannt. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren, z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, gebildete diastereomere Salze voneinander getrennt werden.

Die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I sind toxikologisch unbedenklich und eignen sich daher als pharmazeutische Wirkstoffe in Arzneimitteln.

Die entsprechenden Arzneimittel können auch Mischungen verschiedener Stereoisomere einer oder mehrerer erfindungsgemäßer γ -Lactonverbindungen enthalten. So können beispielsweise auch verschiedene Enantiomere einer γ -Lactonverbindung der allgemeinen Formel I in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

Die entsprechenden Arzneimittel enthalten neben mindestens einer substituierten γ -Lactonverbindung üblicherweise weitere physiologisch verträgliche Hilfsstoffe, die bevorzugt ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Trägermaterialien, Füllstoffen, Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln, Farbstoffen und Bindemitteln. Die entsprechenden Arzneimittel können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Tabletten, Patches, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen, Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen, Aerosolen oder in multipartikulärer Form, beispielsweise in Form von Pellets oder Granulaten, vorliegen und als solche auch verabreicht werden.

- Die Auswahl der physiologisch verträglichen Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das jeweilige Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf
- 5 Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich beispielsweise Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Substituierte γ -
- 10 Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applikationszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die substituierten γ -Lactonverbindungen verzögert freisetzen.
- 15
- Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8,
- 20 Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

- Die an den Patienten zu verabreichende Menge der jeweiligen substituierten γ -Lactonverbindung der allgemeinen Formel I kann variieren, beispielsweise in
- 25 Abhängigkeit vom Gewicht oder dem Alter des Patienten sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,02 bis 500 mg pro kg, vorzugsweise 0,2 bis 5 mg, Körpergewicht des Patienten wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der allgemeinen Formel I appliziert.

Molekularpharmakologische Untersuchungen:

- Im folgenden werden die zur Bestimmung der Stickstoffmonoxid-Synthase Inhibierung durch die erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Verbindungen
- 5 der allgemeinen Formel I verwendeten Assays beschrieben:

Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS)-Assay

- Dieser Assay erlaubt die Bestimmung der prozentualen Hemmung von NO-Synthase durch eine erfindungsgemäß zum Einsatz kommende Verbindung der
- 10 allgemeinen Formel I mittels Messung der NOS-Aktivität bei Einwirken der Verbindung. Dabei wird NO-Synthase zusammen mit radioaktiv markiertem Arginin und der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel I unter geeigneten Bedingungen gemischt. Nach Abbruch der NO-Bildungsreaktion zu
- 15 einem vorgegebenen Zeitpunkt wird die Menge an nicht umgesetztem Arginin direkt oder indirekt bestimmt. Der Vergleich dieser Menge mit der in einem ohne Zusatz einer Verbindung der allgemeinen Formel I und unter sonst gleichen Bedingungen aus der Mischung von NOS und Arginin zurückbleibenden Menge an Arginin ergibt die prozentuale Hemmung von NO-Synthase durch die
- 20 getetstete Verbindung. Dieser Assay läßt sich wie folgt durchführen:

- (a) Inkubation der NO-Synthase mit markiertem Arginin als Substrat in einem Reaktionsgefäß,
- 25 (b) Trennung des markierten Arginins von dem gegebenenfalls als Produkt der enzymatischen Reaktion entstandenen, markierten Citrullin zu einem Zeitpunkt, zu dem die Konzentration an Citrullin ansteigt,
- (c) Messung der Menge an jeweils abgetrenntem Arginin.

Die Trennung erfolgt über eine Filterplatten-Membran.

Dieser NOS-Assay eignet sich insbesondere für ein "High Throughput Screening" (HTS) auf Mikrotiterplatten (MTP).

5

HTS-NOS-Assay: Allgemeine Verfahrensweise

In diesem HTS-NOS-Assay wird radioaktives Arginin als Substrat benutzt. Das Assayvolumen kann je nach Art der Mikrotiterplatte (MTP) im Bereich zwischen 10 25 µl und 250 µl gewählt werden. In Abhängigkeit von der benutzten Enzymquelle werden Cofaktoren und Coenzyme zugefügt. Die Inkubation der Ansätze in dieser Mikrotiterplatte (Assay-MTP) gemäß Schritt (a) wird bei Raumtemperatur vorgenommen und beträgt je nach verwendeter Enzymaktivität (units) zwischen 5 und 60 Minuten. Zum Ende der Inkubation 15 (Schritt (a)) wird die Platte in einen Zellharvester plaziert, der mit einer MTP bestückt ist, die eine Kationenaustauschermembran als Filterboden besitzt (Filter-MTP). Alle Ansätze der Assay-MTP werden in diese Filter-MTP überführt und über eine Kationenaustauscher-Filter-Platte, einen mit Phosphatgruppen beladenen Papierfilter, abgesaugt. Die Filter-MTP wird anschließend mit Puffer 20 oder Wasser gewaschen. Mit Hilfe dieser Vorgehensweise wird das verbliebene Substrat Arginin auf dem Kationenaustauscher gebunden, während das enzymatisch gebildete radioaktive Citrullin quantitativ ausgewaschen wird. Nach Trocknen der Filter-MTP und Zugabe von Szintillationsflüssigkeit kann das gebundene Arginin am Szintillationszähler ausgezählt werden. Eine nicht 25 gehemmte NOS-Reaktion spiegelt sich in einer geringen Radioaktivität wieder. Eine gehemmte Enzymreaktion bedeutet, daß das radioaktive Arginin nicht umgesetzt worden ist. Das heißt, auf dem Filter befindet sich eine hohe Radioaktivität.

Verwendete Materialien

- Arginin, L-[2, 3, 4-³H]-monohydrochlorid; Best.-Nr. NET-1123, Firma NEN
- 5 - CaCl₂ wasserfrei; Best.- Nr. 2388.1000; Firma Merck KGaA
- 1.4-Dithiothreitol (DTT), Best.-Nr. 708984; Firma ROCHE
- Na₂EDTA-Dihydrat; Best.-Nr. 03680; Firma FLUKA
- HEPES, Best.-Nr. H-3375; Firma SIGMA
- NADPH, Tetranatriumsalz; Best.-Nr. 1585363; Firma ROCHE
- 10 - TRIS; BEST.-Nr. 93349; Firma FLUKA

- Enzym-Präparationspuffer: 50 mM Tris-HCl mit 1 mM EDTA: Der pH-Wert des Puffers wurde bei 4 °C auf 7,4 eingestellt.
- 15 Inkubationspuffer (-medium): 50 mM HEPES mit 1 mM EDTA; 1,25 mM CaCl₂ und 1 mM Dithiothreitol.
Der pH-Wert des Puffers wurde bei 25 °C auf 7,4 eingestellt.
- 20 Waschmedium: H₂O

Enzympräparation

- Als Ausgangsgewebe wurden Ratten-Cerebelli benutzt. Die Tiere wurden betäubt und getötet, das Gehirngewebe, das Cerebellum, wurde
- 5 herauspräpariert, pro Rattenkleinhirn wurde 1 ml Enzympräparationspuffer (4 °C) hinzugegeben, und es wurde mit einem Polytron-Homogenisierer für 1 min bei 6000 U/min aufgeschlossen. Danach erfolgte Zentrifugation bei 4 °C für 15 min bei 20 000 g und anschließend Abdekantieren des Überstand und portioniertes Einfrieren bei -80 °C (Verwerfen des Niederschlags).

10

Inkubationsansatz:

Verwendet wurden 96-well MTP mit einer „Well“-Kapazität von $\leq 250 \mu\text{l}$

Pipettierreihenfolge: siehe Tabelle 1:

15

Tabelle 1:

Substanz	Molarität i.A.	µl	* Protein i.A:
Inkubations-Puffer	-	100	-
Testsubstanz	variabel; vorzugsweise 10^{-5}M	variabel; vorzugsweise 20 µl	-
NADPH	0,5 mM	20	-
Enzym	-	variabel; maximales Volumen der Enzymlösung = 50 µl	variabel; maximale einsetzbare Proteinmenge = 100 µg
[^3H]Substrat	variabel; vorzugsweise 50 nM	variabel; vorzugsweise 10 µl	-
Endvolumen:		max. 250 µl	

- 5 Die Proteinbestimmung erfolgte nach O.H. Lowry et al; J. Biol.Chem. 193, 265 (1951). Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

i.A. = im Ansatz

Nach beendetem Pipettiervorgang wurde ein Deckel auf diese MTP (Assay-MTP) gelegt. Inkubation bei 25 °C (Raumtemperatur (RT)) für 5-60 min, je nach Menge und Aktivität des eingesetzten Enzyms.

- 5 Anschließend wurde der Inhalt der Assay-MTP mit Hilfe eines 96-well Cell-Harvesters in eine 96-well Kationenaustauscher MTP (Filter-MTP) transferiert und abgesaugt. Es schloß sich eine einmalige Wäsche mit 200 ml H₂O (aus einer Wanne) an.
- 10 Dann wurde die Platte für 1 h bei 60 C im Trockenschrank getrocknet. Dann wurde die Bodenseite der Filter-MTP von unten her exakt mit einem „back seal“ versiegelt. Danach wurden pro well 35 µl Szintillator hinzupipettiert. Ferner wurde die Plattenoberseite mit einem „top seal“ versiegelt. Nach 1 h Wartezeit wurde die Platte am β-Counter ausgemessen.
- 15 Im HTS-Betrieb wurden das Inkubationsmedium, NADPH- und Enzymlösung vor Beginn des Pipettierschrittes vereint, um nicht zeitaufwendig drei separate Pipettierungen vornehmen zu müssen.
- 20 Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:

Die zur Herstellung der γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden kommerziell,
5 beispielsweise von Acros, Avocado, Aldrich, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma oder TCI, erworben oder nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt.

Die dünschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-
10 Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen wurden nicht optimiert.

Die Analytik erfolgte über ESI-Massenspektroskopie oder NMR-Spektroskopie.
15

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1:

Die Synthese der γ -Lactonverbindungen der allgemeinen Formel I erfolgte auf einer automatischen Anlage der Firma Zymark gemäß Figur 1 und Figur 2.
20

Dabei umfaßt Figur 1 eine Capper-Station (Ziff. 1) zum Verschließen der Reaktionsröhrchen, einen Roboter 1 (Ziff. 2) und einen Roboter 2 (Ziff. 3), wobei der Roboter 1 die Reaktionsröhrchen bzw. die entsprechenden Racks bewegt und der Roboter 2 die Reagenzien in die Reaktionsröhrchen pipettiert,
25 einen temperierbaren Reaktorblock (Ziff. 4), Rührblöcke (Ziff. 5) und eine Filtrationsstation (Ziff. 6), in der die Reaktionslösung abfiltriert wird.

Figur 2 umfaßt ebenfalls einen Roboter 1 (Ziff. 1) und einen Roboter 2 (Ziff. 2), die beide die Glasröhrchen mit den Syntheseprodukten auf die verschiedenen

- Stationen bewegen. Bei den Stationen handelt es sich im einzelnen um einen Vortexer (Ziff. 3) zum Durchmischen der Proben und zum Zudosieren von Lösungen oder Lösungsmitteln, einen Spin-Reaktor (Ziff. 4) zur Durchmischung von Proben, eine Phasendetektionsstation (Ziff. 5) zur Detektion der
- 5 Phasengrenze und Phasentrennung sowie eine Station (Ziff. 6) zum Trocknen der Syntheseprodukte über Salzkartuschen.

- Zur Synthese wurde ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde manuell mit einem Rührer versehen und auf der
- 10 Capper-Station (Ziff. 1) gemäß Figur 1 mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von Roboter 1 (Ziff. 2) in den auf 20 °C temperierten Reaktorblock (Ziff. 4) gestellt. Roboter 2 (Ziff. 3) pipettierte nacheinander folgende Reagenzien hinzu:

- 15 1.) 1 ml einer Lösung aus Trifluoressigsäure und der jeweiligen Aminkomponente, jeweils 0,1 M in Acetonitril,
- 2.) 1 ml einer 0,11 M Glyoxalsäure-Monohydrat-Lösung in Acetonitril
- 20 3.) 1 ml einer 0,3 M Lösung der jeweiligen Alkenkomponente in Acetonitril

- Das Reaktionsgemisch wurde im Anschluss bei 20 °C in einem der Rührblöcke (Ziff. 5) 600 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung an der Filtrations-Station (Ziff. 6) abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit je
- 25 1,5 ml einer 7,5 Gew.-% Natriumhydrogencarbonat-Lösung gespült.

Das Rack mit den Röhrchen wurde anschließend manuell auf eine automatische Aufarbeitungsanlage gemäß Figur 2 gestellt. Dort wurde das Reaktionsgemisch auf einem Vortexer (Ziff. 3) mit 2 ml Diethylether versetzt und geschüttelt.

5

Im Spin-Reaktor (Ziff. 4) wurde zehn Minuten lang gründlich gemischt und durch die langsame Abnahme der Drehbewegung eine deutliche Phasengrenze ausgebildet. Diese Phasengrenze wurde auf der Phasendetektionsstation (Ziff. 5) optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt

10 wurde die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Diethylether versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über 2,4 g MgSO_4 (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt. Jede Probe wurde anschließend mit Elektronenspray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS) und/oder NMR-
15 Spektroskopie analysiert.

Durch die automatisierte Synthese ist eine Gleichbehandlung aller Proben sowie eine konstante Reaktionsführung gewährleistet. Die nach der vorstehenden allgemeinen Arbeitsvorschrift hergestellten beispielgemäßen γ -

20 Lactonverbindungen sind in der nachfolgenden Tabelle 2 angegeben:

Tabelle 2:

Beispiel	Bezeichnung der Verbindung:
1	5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-(8-hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
2	5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
3	5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
4	5-(4-Cyclohexyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
5	5-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
6	5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
7	5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
8	5-(4-Cyclohexyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
9	5-Methyl-3-(chinolin-2-ylamino)-5-m-tolyl-dihydro-furan-2-on
10	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-p-tolyl-dihydro-furan-2-on
11	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-m-tolyl-dihydro-furan-2-on
12	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-ethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on

13	4-[4-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril
14	3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-tert-butyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
15	5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
16	5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
17	3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on
18	5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
19	3-(3-Benzyl-oxy-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on
20	3-(3-Benzyl-oxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-tert-butyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
21	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on
22	5-(4-tert-Butyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-yl-amino)-5-methyl dihydrofuran-2-on
23	5-Methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on
24	5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
25	4-[4-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril
26	4-[4-(5-Brom-pyrimidin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril

27	5-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
28	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
29	5-Benzofuran-2-yl-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
30	5-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
31	5-Benzofuran-2-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
32	3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino)-1H-pyrazol-4-carbonitril
33	3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
34	5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
35	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on
36	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-2-yl-dihydro-furan-2-on
37	5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
38	5-Methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on
39	5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(5-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
40	5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(6-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on

41	3-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on
42	3-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-Isopropyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on
43	5-Isopropyl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on
44	5-Methyl-5-naphthalin-2-yl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
45	5-Isopropyl-5-phenyl-3-(pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
46	3-[5-(4-Iod-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester
47	5-(4-Brom-phenyl)-3-(5-brom-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
48	3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on
49	5-Methyl-5-naphthalin-1-yl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
50	5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
51	5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
52	5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
53	3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on
54	3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on

55	3-(3-Benzoyloxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
56	3-(3-Benzoyloxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-brom-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
57	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
58	5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
59	5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(3-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
60	5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
61	2-[5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-4-propyl-pyrimidin-5-carbonsäureethylester
62	3-(4-Brom-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
63	3-(4-Brom-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
64	3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-1H-pyrazol-4-carbonitril
65	3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-4-carbonitril
66	5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
67	5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
68	3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on

69	3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
70	3-(3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
71	3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,4-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
72	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
73	3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
74	5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on
75	5-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
76	5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrazin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on
77	5-Methylsulfanyl-3-(2-oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-1H-pyrazol-4-carbonitril

Molekularpharmakologische Untersuchung:

- Die gemäß den Beispielen 1 bis 75 hergestellten γ -Lactonverbindungen wurden, wie obenstehend beschrieben, im HTS-NOS-Assay getestet. Die mit
- 5 einer Messung festgestellte Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthase durch die beispielgemäßen Verbindungen (10 μ M) ist in der nachfolgenden Tabelle 3 wiedergegeben:

Tabelle 3:

10

Beispiel-Nr.	NOS (%Hemmung)
1	40
2	45
3	42
4	45
5	58
6	40
7	45
8	41
9	51
10	61
11	81
12	59
13	44
14	48
15	45
16	47

17	43
18	40
19	40
20	54
21	91
22	44
23	79
24	84
25	45
26	43
27	43
28	68
29	40
30	41
31	44
32	41
33	45
34	40
35	42
36	65
37	50
38	55
39	44
40	53
41	53
42	41
43	45
44	47

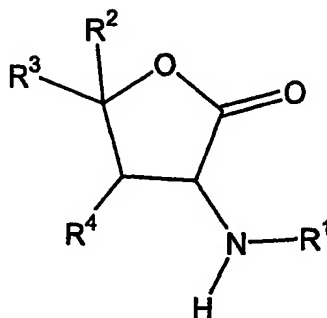
45	58
46	44
47	54
48	45
49	53
50	61
51	50
52	43
53	40
54	70
55	44
56	59
57	72
58	73
59	45
60	59
61	40
62	40
63	51
64	42
65	42
66	52
67	45
68	60
69	58
70	51
71	54
72	40

73	56
74	51
75	48

Alle untersuchten beispielgemäßen γ -Lactonverbindungen zeigen eine gute Hemmung der Stickstoffmonoxid-Synthase.

Patentansprüche:

1. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der allgemeinen Formel I,



5

worin

- 10 R^1 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten 2-Pyridyl-, 2-Pyrimidyl-, 2-Pyrazolyl-, 2-Chinolinyl- oder 2-Pyrazinyl-Rest steht, der auch mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sein kann,
- 15 R^2 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C_{1-10} -Rest oder einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C_{2-10} -Rest steht,
- 20 R^3 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest steht,

R⁴ für H steht,

oder

- 5 R³ und R⁴ zusammen für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, gesättigten oder wenigstens einfach ungesättigten aliphatischen C₃₋₇-Rest stehen, mit der Maßgabe, daß der Rest R² in diesem Fall für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest, für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, 10 gesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₁₋₁₀-Rest oder für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, zumindest teilweise ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten aliphatischen C₂₋₁₀-Rest steht,
- 15 in Form ihrer Racemate, Diastereomere oder Enantiomere als freie Base oder eines entsprechenden physiologisch verträglichen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Migräne.
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für 20 einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten 2-Pyridyl-Rest steht, der auch mit einem gesättigten oder zumindest teilweise ungesättigten Kohlenwasserstoff-Ringsystem kondensiert sein kann, vorzugsweise für einen wenigstens in 4-Stellung substituierten 2-Pyridyl-Rest steht.
- 25 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R² für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten, verzweigten oder unverzweigten C₁₋₆-Rest, steht.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^3 für einen gegebenenfalls wenigstens einfach substituierten Aryl-Rest und R^4 für H steht.
- 5 5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 10 5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-(8-hydroxy-chinolin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 15 5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(4-Cyclohexyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 5-(3,5-Dimethyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25 5-(3,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 5-(2,4-Dimethyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5-(4-Cyclohexyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5 5-Methyl-3-(chinolin-2-ylamino)-5-m-tolyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-p-tolyl-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-m-tolyl-dihydro-furan-2-on,

10

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-ethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

15

4-[4-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril,

3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-tert-butyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

20

5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

25

3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on,

- 5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 5 3-(3-Benzoyloxy-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3-Benzoyloxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-tert-butyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 10 3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on,
- 5-(4-tert-Butyl-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-yl-amino)-5-methyl-dihydrofuran-2-on,
- 15 5-Methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-phenoxy-phenyl)-dihydro-furan-2-on,
- 5-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 20 4-[4-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril,
- 25 4-[4-(5-Brom-pyrimidin-2-ylamino)-2-methyl-5-oxo-tetrahydro-furan-2-yl]-benzonitril,
- 5-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5 5-Benzofuran-2-yl-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

5-Benzo[b]thiophen-2-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

10

5-Benzofuran-2-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

15

3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino)-1H-pyrazol-4-carbonitril,

3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino)-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester,

20

5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on,

25

3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-2-yl-dihydro-furan-2-on,

- 5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 5 5-Methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on,
- 5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(5-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 10 5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-methyl-3-(6-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 3-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-(5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin-2-yl)-dihydro-furan-2-on,
- 15 3-(5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-isopropyl-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-Isopropyl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-5-phenyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 5-Methyl-5-naphthalin-2-yl-3-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 5-Isopropyl-5-phenyl-3-(pyrimidin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 25 3-[5-(4-Iod-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-1H-pyrazol-4-carbonsäureethylester,
- 5-(4-Brom-phenyl)-3-(5-brom-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(3-Brom-5-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,

5 5-Methyl-5-naphthalin-1-yl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(6-propyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

10

5-(3-Chlor-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

15

5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-3-nitro-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-5-naphthalin-1-yl-dihydro-furan-2-on,

20

3-(5-Brom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

3-(3-Benzoyloxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

25

3-(3-Benzoyloxy-pyridin-2-ylamino)-5-(4-brom-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,

- 3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-Iodo-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5 5-(3-Chlor-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(3-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 10 5-(4-Brom-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 2-[5-(3,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-4-propyl-pyrimidin-5-carbonsäureethylester,
- 15 3-(4-Brom-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4-Brom-1H-pyrazol-3-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-1H-pyrazol-4-carbonitril,
- 25 3-[5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-ylamino]-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-4-carbonitril,
- 5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,

- 5-(2-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 5 3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,5-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 10 3-(3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-5-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(2,4-dimethoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 15 3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 3-(4,6-Dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 20 5-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-(4,6-dimethyl-pyridin-2-ylamino)-5-methyl-dihydro-furan-2-on,
- 25 5-(4-Methoxy-phenyl)-5-methyl-3-(4-methyl-pyridin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on,
- 5-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-3-(pyrazin-2-ylamino)-dihydro-furan-2-on und

5-Methylsulfanyl-3-(2-oxo-5-phenyl-5-propyl-tetrahydro-furan-3-ylamino)-
1H-pyrazol-4-carbonitril

5 sowie deren entsprechende physiologisch verträgliche Salze, vorzugsweise
deren Hydrochloride, eingesetzt wird.

6. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von septischem Schock.
- 10 7. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen.
- 15 8. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von multipler Sklerose.
9. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Morbus Parkinson.
- 20 10. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
Behandlung von Morbus Alzheimer.
11. Verwendung gemäß Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur
25 Behandlung von Morbus Huntington.
12. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungen.

13. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von Entzündungsschmerz.
- 5
14. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von cerebraler Ischämie.
- 10
15. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes.
- 15
16. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von Meningitis.
- 20
17. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von Arteriosklerose.
- 25
18. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Wundheilung.
19. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der
allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebserkrankungen.

20. Verwendung wenigstens einer substituierten γ -Lactonverbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Pilzerkrankungen.

1/2

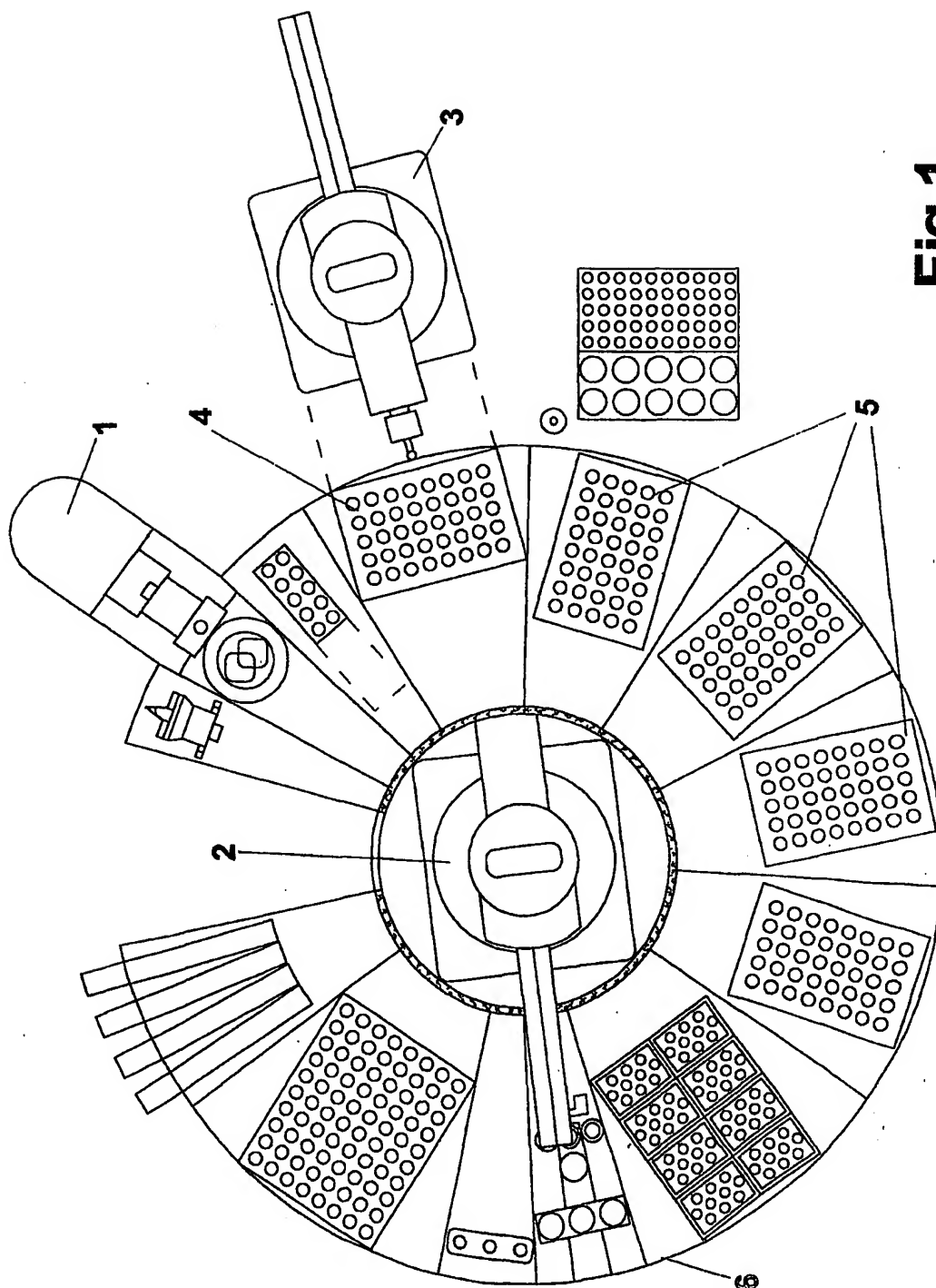
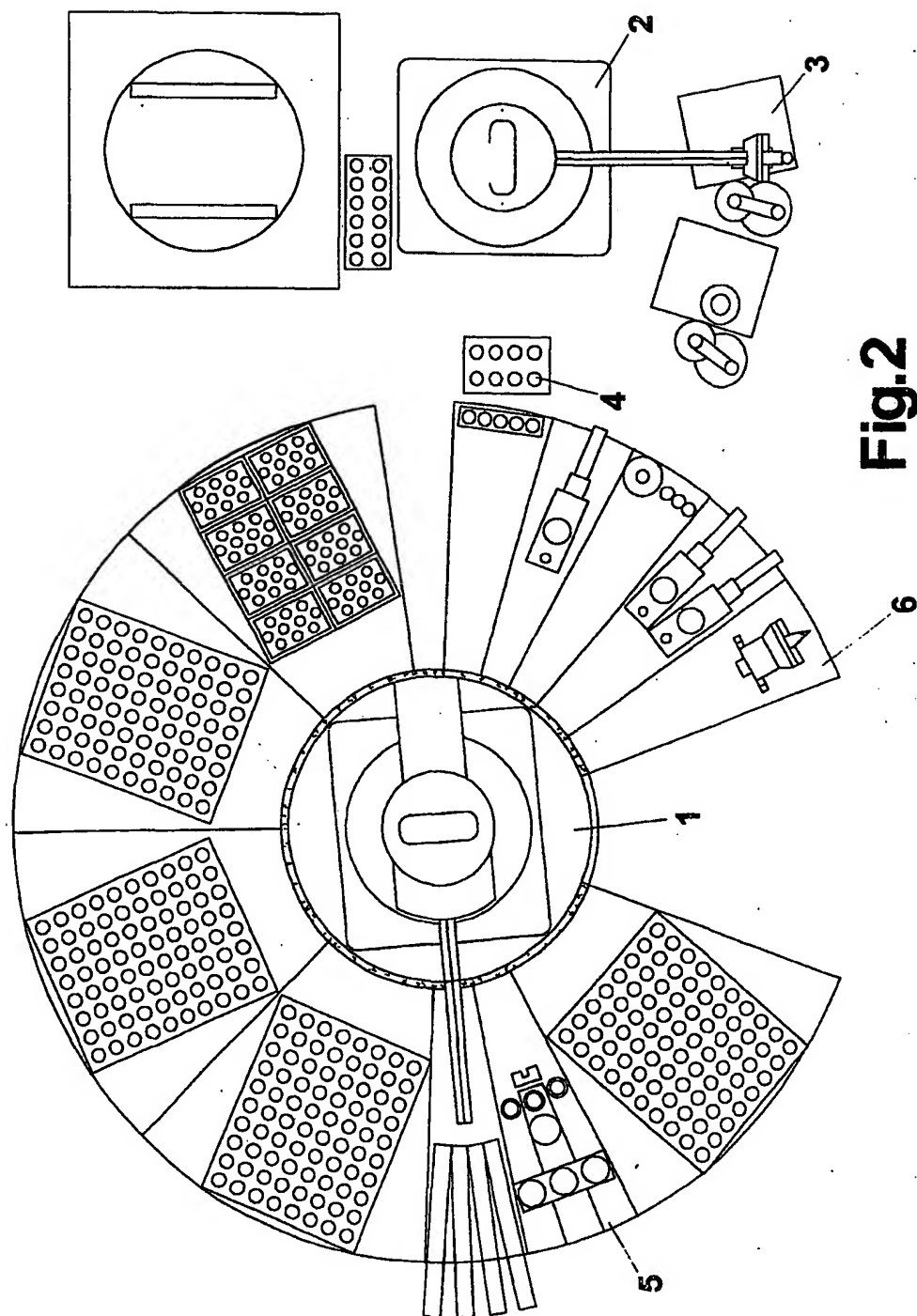


Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/07382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/365 A61K31/416 A61K31/4155 A61K31/443 A61K31/4709 A61K31/473 A61K31/497 A61K31/498 A61K31/506 A61K31/517 A61P3/10 A61P25/16 A61P25/28 A61P31/10 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MURAD F: "Discovery of Some of the Biological Effects of Nitric Oxide and Its Role in Cell Signalling (Nobel Lecture)" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, vol. 38, 1999, pages 1857-1868, XP002159759 ISSN: 0570-0833 the whole document	1-20
A	WO 91 02725 A (SYNTHESES ET RECH) 7 March 1991 (1991-03-07) example 1 the whole document	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 October 2002		04/11/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Economou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/07382

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 October 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Economou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/07382

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9102725	A	07-06-1991	FR	2651230 A1	01-03-1991
			CA	2064999 A1	26-02-1991
			EP	0487623 A1	03-06-1992
			WO	9102725 A1	07-06-1991
			JP	5500055 T	14-01-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PC1/EP 02/07382

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/365 A61K31/416 A61K31/4155 A61K31/443 A61K31/4709
A61K31/473 A61K31/497 A61K31/498 A61K31/506 A61K31/517
A61P3/10 A61P25/16 A61P25/28 A61P31/10 A61P35/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	MURAD F: "Discovery of Some of the Biological Effects of Nitric Oxide and Its Role in Cell Signalling (Nobel Lecture)" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, DE, Bd. 38, 1999, Seiten 1857-1868, XP002159759 ISSN: 0570-0833 das ganze Dokument	1-20
A	WO 91 02725 A (SYNTHESES ET RECH) 7. März 1991 (1991-03-07) Beispiel 1 das ganze Dokument	1-20

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Oktober 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/11/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Economou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/07382

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61P29/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Oktober 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bewollmächtigter Bediensteter

Economou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/07382

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9102725 A	07-06-1991	FR 2651230 A1	01-03-1991
		CA 2064999 A1	26-02-1991
		EP 0487623 A1	03-06-1992
		WO 9102725 A1	07-06-1991
		JP 5500055 T	14-01-1993